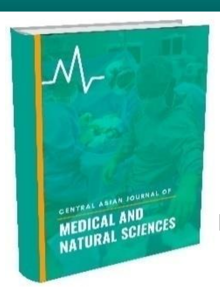
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 04 | Jul- Aug 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Рак Предстательной Железы: Радионуклидная Терапия С Лютецием-177 Псма (Обзорная Статья)

1. **Тилляшайхов Мирзаголиб Нигматович**
2. **Зарединов Дамир Арифович**
3. **Нурмухамедов Дониёрбек Бахтиёрович**

Received 14th May 2022,
Accepted 15th Jun 2022,
Online 27th July 2022

[1] д.м.н., профессор, директор РСНПМЦОиР

[2] д.м.н., проф. Заведующий кафедрой Радиационной гигиены при ТашИУВ

[3] врач радиолог отделение Нуклеарной медицины РСНПМЦЭ имени Я.Х.Туракулова

Аннотация: Простата специфический мембранный антиген (ПСМА) экспрессируется при неблагоприятном течении рака предстательной железы. ПСМА является маркером для новых методов тераностики. Тераностика – это сочетание двух слов: диагностика и лечение, которое одновременно диагностируется определенное заболевание, после этого исходя полученных результатов проводится лечение. Терапия изотопом Lu-177 ПСМА в основном используется у пациентов с распространённой формы рака предстательной железы. Цель обзорной статьи является анализировать и продемонстрировать результатов научных работ касающийся лечением с лютеций-177 ПСМА.

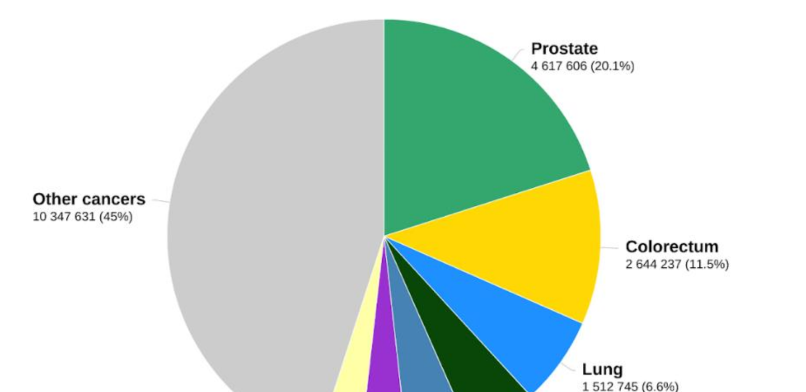
Ключевые слова: лютеций-177, рак предстательной железы, ПСМА, тераностика .

ВВЕДЕНИЕ

РПЖ — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль в структуре онкологической заболеваемости (2-е место) и смертности (6-е место) среди мужского населения. В 2008 г. его доля в структуре онкозаболеваемости составила 14%, смертности — 6% (1). По мнению многих авторов, к 2030 г. произойдет удвоение числа случаев РПЖ, поскольку темпы роста заболеваемости достигают 3% в год. Кроме того, растет и смертность от РПЖ. В XX веке рак предстательной железы стал одной из основных причин смерти мужчин от злокачественных опухолей. Представители Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считают РПЖ серьезной социальной и экономической проблемой. К факторам риска, влияющим на частоту развития РПЖ, можно отнести три основные группы: социально-гигиенические, социально-экономические и медико-биологические, из которых наиболее важными считаются последние, поскольку риск заболеть РПЖ при наличии кровных родственников, страдающих этим недугом, возрастает в 7 раз по сравнению с лицами без отягощенного семейного анамнеза. Заболевания предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы,

хронический простатит, простатическая интраэпителиальная неоплазия) также являются факторами риска РПЖ и часто затрудняют выявление онкологического процесса.

Рис. 3: во всем мире число случаев заболевания (5-летнее) среди мужчин в возрасте 0–84 лет в 2020 г. Источник: GLOBOCAN, 2021 г.



Методы лечения рака простаты:

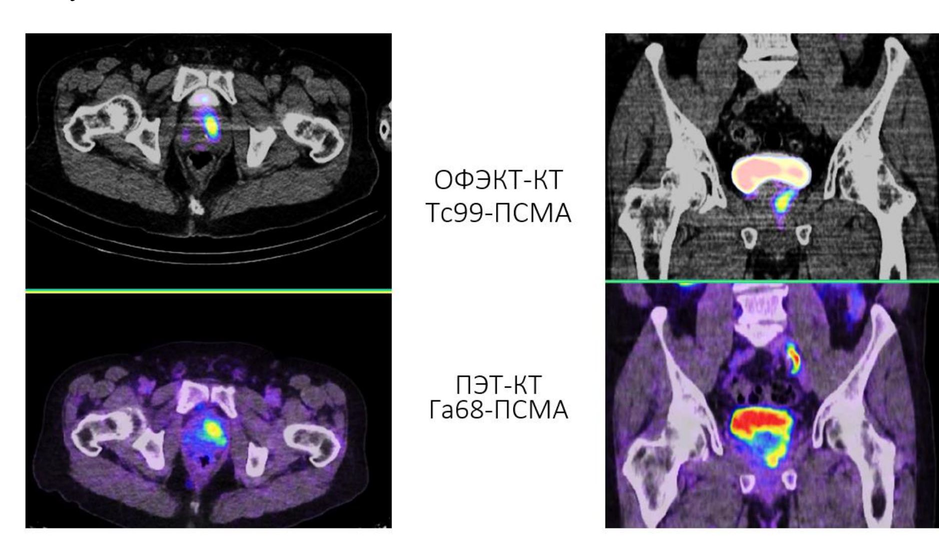
- Хирургическое вмешательство обычно предполагает простатэктомию. Удаление предстательной железы может производиться лапароскопически, что позволяет избежать разных осложнений.
- Лучевая терапия используется для уменьшения размеров опухоли перед операцией.
- Гормонотерапия направлена на снижения выработки тестостерона, который стимулирует опухолевый рост.
- Криотерапия предполагает замораживание опухоли с помощью жидкого азота. Используется на ранних стадиях рака простаты.
- HIFU — лечение высокоинтенсивными ультразвуковыми волнами. Эффективность метода приближается к операции. Здоровые ткани не подвергаются воздействию. Метод может применяться при небольших нераспространенных опухолях.

Что такое ПСМА?

PSMA представляет собой трансмембранный гликопротеин типа II, состоящий из 750 аминокислот (2). Считается, что он выполняет несколько клеточных функций, действуя как фермент, участвующий в поглощении питательных веществ (фолиевой кислоты). Он также играет роль в миграции клеток, их выживании и пролиферации (2). Несмотря на низкий уровень ПСМА в нормальной эпителии предстательной железы человека, он сверхэкспрессируется (до 1000 раз выше, чем в нормальных клетках предстательной железы) практически при всех видах рака предстательной железы (5–10% случаев рака предстательной железы не экспрессируют ПСМА) (рис.1) (3). Рецептор к ПСМА имеет процесс интернализации, который обеспечивает эндоцитоз связанных белков на поверхности клетки в эндосомальный компартмент, что позволяет концентрироваться внутри клетки Лютеций-177

(3). Плотность экспрессии этого трансмембранного рецептора на клетках рака предстательной железы еще больше увеличивается в зависимости от шкалы Глисона рака предстательной железы и при кастрационно-резистентном раке предстательной железы, что делает его идеальной мишенью для радионуклидной терапии (3).

Рис.2: Радионуклидная диагностика РПЖ с помощью ПЭТ-КТ и ОФЭКТ-КТ сканнеров.



Лютеций-177 ПСМА представляет собой легко управляемую таргетную терапию без каких-либо значительных нежелательных симптомов во время инъекции. Лечебные дозы варьируется от 3 до 8 ГБк на одну инъекцию, при этом мужчинам вводится до шести инъекций, как правило, не менее с 6- недельными интервалами. Лютеций-177 ПСМА вводят медленно внутривенно (30–60 сек.) в объеме 5 мл с разбавленного 0,9% стерильным раствором хлорида натрия и с последующей промывкой стерильным 0,9% раствором хлорида натрия. До и после введения лютеция-177 ПСМА рекомендуется принимать 1–1,5 л воды и часто опоражнивать мочевого пузыря.

Показание для терапии Лютеция-177 ПСМА:

1. Ожидаемая продолжительность жизни >6 месяцев (статус эффективности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0–2).
2. Гистологическое, патологическое и/или цитологическое подтвержденные формы РПЖ.
3. Предшествующая орхиэктомия и/или продолжающаяся андрогенная депривация и кастрационный уровень сывороточного тестостерона (<50 нг/дл или <1,7 нмоль/л).
4. ≥1 предыдущие приемы НПВП (энзалутамид и/или абиратерон) и 1–2 предыдущие лечении с таксанами или невозможность прохождения курсов таксанов.
5. Отсутствие предшествующей РЛТ или облучения половина тела в течение 6 месяцев до начала лечения.
6. Прогрессирующий мКРРПЖ (увеличение уровня ПСА в сыворотке, прогрессирование МТС поражении мягких тканей или костей скелета).
7. Адекватная функция органов:

- Креатинин сыворотки <150 мкмоль/л или СКФ >30 мл/мин/1,73м 2
- Ферменты печени <5 раз выше

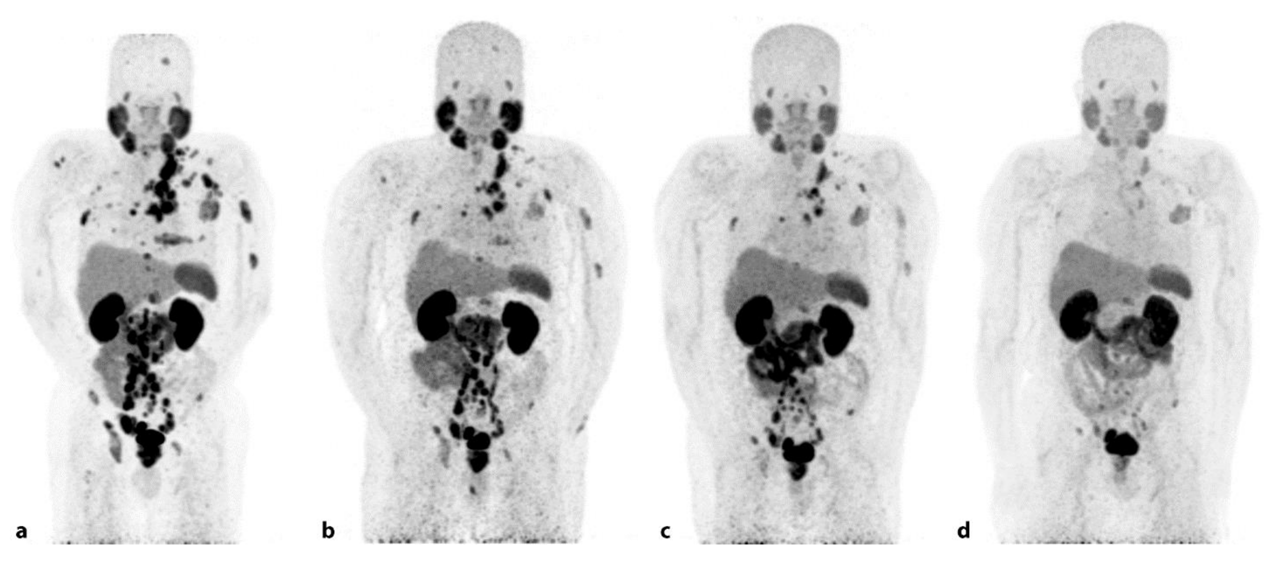
- Гемоглобин ≥100г/л
- Количество лейкоцитов ≥3×10 9 /л
- Абсолютное количество нейтрофилов >1,5×10 9 /л
- Количество тромбоцитов ≥100 × 10 9 /л

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Была создана поисковая система через сайты Medline и Pubmed с помощью следующих ключевых терминов: лютеция-177, рак предстательной железы, ПСМА, тераностика. Было найдены актуальные статьи в периоде 2017-2022гг. Полученные данные (история болезни, обзоры, мета-анализы и справочники), касающиеся применения лютеция-177 ПСМА при раковых заболеваниях предстательной железы, чтобы описать ползу этой технологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2018 г. было опубликовано первое проспективное исследование терапии Лютеция-177 ПСМА. Это исследование проходилось на II фазах, 30 пациенты с мКРРПЖ, получали 1–4 цикла 7,5 ГБк (диапазон: 4,4–8,7 ГБк) Лютеция-177 ПСМА. Основной целью исследования был анализ частоты ответа на ПСА и токсичности. В этом исследовании снижение уровня ПСА на >50% наблюдалось у 57% пациентов. Наиболее частые проявления токсичности включали ксеростомию 1-й степени по CTCAE (87%), преходящую тошноту 1-2-й степени (50%) и утомляемость (50%). Биохимическая токсичность включала тромбоцитопению 3-4 степени (13%), анемию 3 степени (13%) и нейтропению (7%). У 14 из 17 пациентов (82%) наблюдалась реактивная поверхностная и висцеральная лимфаденопатия. Лечение было прекращено у двух пациентов после двух из четырех запланированных циклов из-за отрицательного ответа на лечение. После двух курсов лечения качество жизни по опроснику Европейской организации по исследованию и лечению рака улучшилось на 10 баллов у 37% пациентов. Выживаемость без прогрессирования ПСА составила 7,6 месяцев (95% ДИ: 6,3–9,0 месяцев). Медиана общей выживаемости составила 13,5 мес (95% ДИ: 10,4–22,7) мес. Двадцать две пациенты (73%) умерли в период наблюдения, скорее всего, в результате прогрессирования заболевания. О случаях смерти, связанных с терапией, не сообщалось.



Исходный уровень (а) и последующее наблюдение (**б** после 2 циклов; **в** после 4 циклов; **г** после 6 циклов). ПЭТ/КТ с Ga-68 ПСМА пациент с мКРРПЖ, который принимал 6,0 ГБк [Лютеция-177 ПСМА (Novartis, Базель, Швейцария). Ответ простатспецифического антигена (ПСА) был

следующим: 100 нг/мл (исходный уровень), 190 нг/мл (после 2 циклов), 52 нг/мл (после 4 циклов) и 19 нг/мл (после 6 циклов).

С июня 2018 г. по середину октября 2019 г. в общей сложности 831 из 1179 обследованных пациентов прошли рандомизацию. Исходные характеристики пациентов были сбалансированы между группами. Медиана наблюдения составила 20,9 месяца. Лютеция-177 ПСМА в сочетании со стандартной терапией значительно продлило, по сравнению со стандартной терапией, выживаемость без прогрессирования заболевания по данным визуализации (медиана 8,7 против 3,4 месяца; отношение риска прогрессирования или смерти 0,40; доверительный интервал 99,2% [ДИ], от 0,29 до 0,57; P<0,001) и общую выживаемость (медиана 15,3 против 11,3 месяцев, отношение риска смерти 0,62; 95% ДИ от 0,52 до 0,74; P<0,001). Все ключевые вторичные конечные точки значительно благоприятствовали Лютеция-177 ПСМА. Частота нежелательных явлений 3-степени наблюдалось у 177 пациентов. Лютеций-177 ПСМА по сравнению с монотерапии (52,7% против 38,0%) демонстрировал улучшение качество жизни (4).

Исследовании TheraP и VISION были хорошо сбалансированы по среднему уровню ПСА, локализации заболевания и другие биохимические прогностические признаки, такие как уровень щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. В контрольной группе доля пациентов, ранее получавших более одного АФИ, была несколько выше (54,3% против 45,9%). Средний возраст составлял около 71 (от 40 до 94), и 92,4% участники имели ECOG 0–1. После медианы наблюдения в 20,9 месяца экспериментальной группе было обнаружено значительно более длительное среднее радиографическое ВБП (rВБП) 8,7 по сравнению с 3,4 месяца среди 581 пациента, подлежащего оценке (отношение рисков (HR) 0,4, доверительный интервал 99,2% (CI) 0,29–0,57, p <0,001) и медиана общей выживаемости 15,3 против 11. (2).

Table 1. Efficacy outcomes of TheraP and VISION

Endpoint	TheraP		VISION	
Arm	Lu-PSMA (n = 99)	Cabazitaxel (n = 101)	Lu-PSMA/SC (n = 551)	SC (n = 280)
mOS (m)	NA	NA	15.3	11.3
			HR 0.62 (95% CI 0.52–0.74), p < .001	
Median rPFS (m)	5.1 (n = 99)	5.1 (n = 101)	8.7 (n = 385)	3.4 (n = 196)
	HR 0.63 (95% CI 0.46–0.86), p = .0028		*HR 0.4 (99.2% CI 0.29–0.57), p < .001*	
PSA50 response (%)	66 (65/99) *(95% CI 56–75)*	37 (37/101) *(95% CI 27–46)*	46 (177/385)	7.1 (14/196)
	p < .0001		*OR 11.19 (95% CI 6.25–20.04)*	
ORR (%)	49 (18/37) *(95% CI 33–65)*	24 (10/41) *(95% CI 11–38)*	29.8 (95/319)	1.7 (2/120)
	RR 2.12 (95% CI 1.10–4.08), p = .019		*OR 24.99 (95% CI 6.05–103.24), p < .001*	
CR (%)	0 (0/37)	0 (0/41)	5.6 (18/319)	0 (0/120)

Lu-PSMA = [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, mOS = median overall survival, m = months, NA = not available, HR = hazard ratio, CI = confidence interval, rPFS = radiographic progression-free survival, PSA50 response = proportion of patients with PSA reduction ≥50%, OR = odds ratio, ORR = overall response rate, RR = relative risk, CR = complete response

Мало что известно об эффективности терапии Лютеция-177 ПСМА с точки зрения выживаемости без прогрессирования и/или общей выживаемости (ОВ). Тем не менее Ким и соавт. рассматривали ОВ на основе степени ответа ПСА (любое снижение ПСА и >50% снижение ПСА) после одного цикла терапии Лютеция-177 ПСМА и обнаружили объединенные коэффициенты риска 0,29 и 0,82 соответственно (5). Фон Эйбен и др. обнаружили медиану общей выживаемости 14 месяцев у пациентов, получавших Лютеций-177 ПСМА (6). Медиана общей выживаемости 13,7 месяцев (межквартальный диапазон (IQR) 8–14 месяцев), о которой

сообщили Yadav et al., соответствовала этим результатам и оказалась выше выживаемости исторической когорты, у которой была общая выживаемость 11,2 месяца (7). Медиана ВБП составила 11 месяцев (межквартальный интервал 7,6–13,7 месяца). Однако для окончательного определения ценности терапии Лютеция-177 ПСМА необходим анализ выживаемости, основанный на проспективного полученнего данных.

В последние годы было опубликовано четыре систематических обзора/метаанализа по Лютеция-177 ПСМА, в которым были включены в основном небольшие, преимущественно немецкие исследования (7,8,9,10,11,12,13,14,15). Во всех обзорах сообщалось об онкологических исходах, включая безопасность и реакция опухоли, клинические параметры и влияние на выживаемости. Между опубликованными обзорами существует значительная вариабельность, что объясняется выбором разных публикаций. Например, Калопедос и др., Ф.Эйбен и др. также включены в публикации, сообщающие о терапии Лютеция-177 ПСМА, которые, как известно, связано с более высокими уровнями токсичности по сравнению Лютеция-177 ПСМА. Более того, существовала неоднородность в отношении исходов и схем последующего наблюдения.

Единственное голландское исследование, посвященное эффективности и токсичности терапии с Лютеция-177 ПСМА, было опубликовано в 2019 году. Тридцати пациентам с мКРРПЖ вводили Лютеция-177 ПСМА со средней активностью 6,0ГБк (5,6–6,4ГБк) за 1 цикл. Медиана количества циклов терапии составила четыре (диапазон: 1–6 циклов) с запланированным интервалом в 6 недель (диапазон: 5,5–35 недель). Тс99-ПСМА СПЕКТ-КТ повторяли после двух, четырех и шести циклов для оценки реакции опухолевой клеток. В междисциплинарном совете по опухолям было обсуждено следует ли продолжать терапию после каждых двух циклов. В случае частичной ремиссии или стабилизации заболевания планировались дальнейшие циклы терапии. Лечение прекращали, если наблюдалось прогрессирование заболевания. У пациентов с исключительным ответом дальнейшие циклы лечения временно откладывались и возобновлялись после явного биохимического прогрессирования. Во время лечения снижение уровня ПСА >50% и >90% наблюдалось соответственно у 57% и 24% пациентов. Несмотря на то, что у двух пациентов (7%), которые страдали впервые возникшей анемией 3–4 степени, терапия с Лютеция-177 ПСМА в целом хорошо переносилась, а токсичность была легкой (степень 1–2 по CTCAE). Ксеростомия 2 степени наблюдалась у 17% больных. После первого цикла применение анальгетиков уменьшилось у 45% пациентов с болевой симптоматикой в начале терапии. У 52% пациентов эти симптомы уменьшились после двух циклов. Что касается результаты снимок Тс99-ПСМА СПЕКТ-КТ у 47%, 52% и 75% пациентов показали частичный ответ после второго, четвертого и шестого цикла соответственно, а прогрессирование заболевания наблюдалось соответственно у 17%, 20% и 0% проанализированных пациенты. Примечательно, что на сообщаемые показатели ответа может влиять выбор пациентов, поскольку пациенты, страдающие прогрессирующим заболеванием, были исключены из дальнейших циклов лечения. При медиане наблюдения 13,7 (диапазон 9,8–32,3) мес медиана общей выживаемости составила 11,3 мес (диапазон 1,4–32,3 мес). За время наблюдения умерло 10 пациентов, в основном в связи с прогрессированием заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для пациентов с прогрессирующим мКРРПЖ, у которых все стандартные цитотоксические методы лечения оказались неэффективными, Лютеция-177 ПСМА представляется безопасным и эффективным средством лечения с ограниченными сопутствующими побочными эффектами. Согласно опубликованным данным, любой ответ ПСА ожидается у подавляющего большинства пациентов (68–75%), а у 35–51% пролеченных пациентов можно ожидать >50% снижения уровня ПСА. В целом гематологическая токсичность Лютеция-177 ПСМА, связанная

с терапией, остается ограниченной 1-2 степенью CTCAE (анемия: 23%, лейкопения: 14,2% и тромбоцитопения 15%). Легкую ксеростомию, наиболее часто сообщаемый клинический побочный эффект, можно ожидать у 8–14,5% пациентов. Кроме того, благоприятная эффективность Лютеция-177 ПСМА в отношении ответа визуализации и качества жизни. В этом отношении следует отметить, что вышеупомянутые пропорции еще должны быть подтверждены рандомизированными контролируемыми исследованиями.

Будущие перспективы

В последние годы терапия с Лютеция-177 ПСМА был разработан для лечения пациентов с распространенным РПЖ в распространенных формах (в поздних стадиях). Однако ожидается, что показания для Лютеция-177 ПСМА будут расширены до более ранних стадий, если исследование VISION подтвердит его эффективность и профиль токсичности. Пока ожидаются результаты проспективных клинических испытаний, были инициированы другие исследования в этой области (как на национальном, так и на международном уровне) для решения соответствующих научных вопросов.

Использованные литературы:

1. «Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer» Oliver Sartor, M.D., Johann de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Kim N. Chi, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Ken Herrmann, M.D., Kambiz Rahbar, M.D., Scott T. Tagawa, M.D., Luke T. Nordquist, M.D., Nitin Vaishampayan, M.D., Ghassan El-Haddad, M.D., Chandler H. Park, M.D., Tomasz M. Beer, M.D., et al., for the VISION Investigators).
2. Lutetium-177-PSMA-617: A Vision of the Future. Elias Chandran, William D. Figg&Ravi Madan. Pages 186-190 | Received 08 Oct 2021, Accepted 27 Jan 2022, Published online: 27 Feb 2022).
3. IKNL. Cijfers over kanker. 2020. www.cijfersoverkanker.nl. Accessed 27 Mar 2020.
4. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Charaterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011;65(11):1180–92.
5. Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. Curr Oncol. 2010;17(Suppl 2):S72–S9.
6. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. Cancer. 1998;82:2256–61.
7. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. J Cell Biochem. 2004;91:528–39.
8. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. Pathol Oncol Res. 2009;15(2):167–72.
9. Ross JS, Sheehan CE, Fisher H. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. Clin Cancer Res. 2003;9:6357–62.
10. ALSYMPCA Investigators, Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213–23.
11. Liu H, Moy P, Kim S, et al. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. Cancer Res. 1997;57:3629–34.

12. Gallicchio R, Giacomobono S, Nardelli A, et al. Palliative treatment of bone metastases with samarium-153 EDTMP at onset of pain. J Bone Miner Metab. 2014;32:434–40.
13. Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, et al. Phase I trial of 177lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol. 2005;23:4591–601.
14. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, et al. Phase II study of lutetium-177-labeled anti-prostatespecific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2013;19:5182–91.
15. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. 177Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(6):987–8.
16. Hillier SM, Maresca KP, Femia FJ, et al. Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer. Cancer Res. 2009;69(17):6932–40.

